

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

4

EP 99 / 6898



REC'D 18 NOV 1999

WIPO PCT

Bescheinigung

Die CENTEON PHARMA GMBH in Marburg/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

„Brausegranulat oder Brausepulver zur Erzeugung eines zur Blutstillung geeigneten Schaumes“

am 21. Juni 1999 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig das Symbol A 61 K 38/37 der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 21. Oktober 1999

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Nietödt

Aktenzeichen: 199 28 372.9

CENTEON PHARMA GMBH
ANR 8177007

1999/Z008 – Ma 1210 – C 39
Dr. Lp / vm

Brausegranulat oder Brausepulver zur Erzeugung eines zur Blutstillung geeigneten Schaumes

Gegenstand der Erfindung ist ein Brausegranulat oder ein Brausepulver, mit dem ein zur Blutstillung geeigneter Schaum erzeugt werden kann.

Es ist bekannt, dass nach der Entstehung einer Wunde die Wundheilung durch eine Aktivierungskaskade mehrerer hintereinandergeschalteter Gerinnungsfaktoren eingeleitet wird. Daraus resultiert am Ende die Reaktion zwischen dem aktivierten Thrombin und Fibrinogen in Gegenwart von Kalziumionen zur Bildung einer Fibrinmatrix, die schließlich die Wunde abdeckt und somit eine Hämostase bewirkt. Diese Fibrinmatrix wird durch den aktivierten Faktor XIII (F XIIIa) über zusätzliche kovalente Bindungen weiter verfestigt, wodurch deren mechanische Stabilität und Resistenz gegen einen vorzeitigen proteolytischen Abbau erhöht wird.

In der modernen Chirurgie gewinnt die Hämostase durch Fibrinklebung zunehmend an Bedeutung, da es sich bei dem sogenannten Fibrinkleber um ein gut verträgliches und die Wundheilung förderndes Biomaterial handelt. Diese Methode eignet sich hervorragend zur Hämostase von stark blutenden Wunden bei Operationen an parenchymatösen, inneren Organen, bei Hauttransplantationen, in der Notfallchirurgie bei inneren und äußeren Verletzungen, vor allem aber auch zur unterstützenden Abdichtung von Nähten zur Vermeidung postoperativer Blutungen. In der HNO- und Gesichts-Chirurgie wird für die Heilung äußerer Wunden der Fibrinkleber

dem Nahtverschluss aus kosmetischen Gründen vorgezogen. Auch wird der Fibrinkleber zunehmend in der endoskopischen Chirurgie, zum Beispiel zur Blutstillung von Magengeschwüren eingesetzt.

Die heute im Handel befindlichen Fibrinkleber wie Beriplast® enthalten neben anorganischen Salzen und Aminosäuren die aus dem Humanplasma gewonnenen Gerinnungsfaktoren Fibrinogen, Thrombin und Faktor XIII, zusätzlich aber auch Albumin und Fibronektin zur Förderung der Wundheilung. Obwohl das Präparat sehr gute biochemische und hämostatische Eigenschaften aufweist, bedarf es einer aufwendigen Vorbereitung vor seiner Anwendung. Die voneinander getrennten Fibrinogen- und Thrombinlyophilisate werden separat aufgelöst, in zwei voneinander getrennten Spritzen aufgezogen und in eine spezielle Halterung/Vorrichtung eingespannt. Dieses Verfahren erfordert neben viel Zeit auch gut geschultes Personal. Eine Variante des Fibrinklebers wird als Tissucol® bereits in fertig gelöster Form in Spritzen in den Handel gebracht, ist jedoch nur bei tiefen Temperaturen von -20°C lagerfähig und muss vor der Anwendung im Wasserbad aufgetaut werden. Somit finden beide Varianten des Fibrinklebers keine Anwendung in Situationen, wo ein gebrauchsfertiger und sofort ohne Vorbereitungen einsetzbarer Fibrinkleber von Nöten ist. Außerdem wäre ein gebrauchsfertiger und gut dosierbarer Fibrinkleber auch deshalb kostengünstiger, weil überschüssiges Material weder unnötig vorbereitet noch verworfen zu werden braucht.

Eine mögliche Verbesserung der Handhabung des Fibrinklebers könnte ein Einkomponentenkleber sein, der alle zur Bildung des Fibrins nötigen Komponenten in einem Kompartiment beinhaltet. Die Entwicklung eines Einkomponentenklebers in einer wässrigen Lösung ist allerdings in der Praxis sehr schwer realisierbar. Eine Möglichkeit besteht allenfalls darin, die Komponenten des Fibrinklebers im getrockneten Zustand zu mischen, womit sich diese nach Applikation auf der Wunde in der Blutflüssigkeit oder dem Wundexsudat lösen und in situ eine Fibrinmatrix

ausbilden, die eine Hämostase bewirkt. Dafür ist auch notwendig, das naturgemäß schwer lösliche Fibrinogen in eine derartige trockene Form zu bringen, aus der es rasch in Lösung geht und dabei sofort mit dem Thrombin reagiert.

Es hat auch schon Versuche gegeben, mit einem gezielten Lyophilisationsverfahren Partikel zu entwickeln, die Fibrinogen oder Thrombin enthalten und nach der Herstellung miteinander vermischt auf der Wunde aktiviert werden. So wird in der internationalen Patentanmeldung WO 97/44015 die Herstellung sogenannter Mikropartikel auf Fibrinogen- oder Thrombinbasis beschrieben, die jeweils einzeln sprühgetrocknet werden. Diese Mikropartikel bestehen zu über 90% aus Körnchen mit einer Größe bis zu 20 µm. Sie sollen gut löslich sein und können miteinander vermischt zur Wundheilung eingesetzt werden. Ein Nachteil dieser Mikropartikel ist allerdings, dass es sich dabei um ein sehr stark staubendes Pulver handelt, wodurch eine direkte Applikation wie das Aufstreuen auf eine Wunde nicht möglich ist. Ein derartiges Pulver benötigt daher ein spezielles Applikationssystem, was seine Handhabung und klinischen Indikationen drastisch einschränkt.

In der deutschen Patentanmeldung 198 59 611.1 ist neuerdings auch bereits ein rieselfähiges Fibrinkleber-Granulat vorgeschlagen worden, das Thrombin, den Faktor XIII, Fibrinogen und ein Kalziumsalz in Granulatkörnchen mit einer Partikelgröße von über 50 bis etwa 1.000 µm, vorzugsweise mit einer Partikelgröße von 100 bis 200 µm enthält. Aufgrund dieser Partikelgröße ist dieses Fibrinkleber-Granulat nicht staubend, gut löslich und rieselfähig und kann hervorragend auf eine Wundfläche oder ein feuchtes Gewebe aufgetragen werden, wo es sofort eine Fibrinmatrix ausbildet.

Einem derartigen Fibrinklebergranulat können auch noch Albumin, Fibronectin, Aminosäuren und physiologisch verträgliche anorganische Salze zugesetzt werden. Es kann außerdem als ein Freisetzungssystem für biologische, pflanzliche

und/oder synthetische Faktoren verwendet werden. Diese Faktoren können die Wundheilung unterstützen oder als Antifibrinolytika, Antibiotika, Chemotherapeutika oder Immunmodulatoren wirken. Sie werden dem Fibrinklebergergranulat während des Sprühtrocknungsprozesses zugesetzt.

Obwohl mit dem vorstehend genannten Granulaten der Einsatz des Fibrinklebers erheblich erleichtert wird und aufwendige Operationsvorbereitungen unter Einsatz von speziellem Personal und entsprechenden Vorrichtungen verringert werden können, besteht weiterhin ein Bedarf an einfachen Fibrinkleberzubereitungen, die in jedem ärztlichen Notfallkoffer enthalten und an der Unfallstelle ohne längere Vorbereitungen sofort einsatzfähig sind.

Diese Probleme konnten erfindungsgemäß nun durch die Entwicklung eines Brausegranulats oder eines Brausepulvers zur Erzeugung eines zur Blutstillung geeigneten Schaumes gelöst werden, das neben den zur CO₂-Bildung erforderlichen Substanzen ein trockenes Granulatgemisch oder Mischgranulat enthaltend Fibrinogen, Faktor XIII, Thrombin und ein lösliches Kalziumsalz enthält. Eine weitere Ausgestaltung der Erfindung besteht darin, durch Befeuchten des Granulats mit dem zur Suspension vor Sprühtrocknung eingesetzten „inerten“ Lösungsmittel, z. B. Isopropanol oder PEG eine pastöse Zubereitung herzustellen; eine solche Zubereitung kann analog z. B. Fleckentfernern in kleinen Tuben zum Einmalgebrauch abgefüllt werden. Vorzugsweise enthält eine solche Zubereitung nur soviel an „inertem Lösungsmittel“, um eine pastöse Darreichungsform zu ermöglichen.

Das in der deutschen Patentanmeldung 198 59 611.1 bereits vorgeschlagene rieselfähige Fibrinklebergergranulat hat neben vielen anderen Vorteilen auch den Vorzug, dass bei der Herstellung des Granulats Hilfsstoffe und Wirkstoffe mit aufgesprüht werden können, die dazu führen, daß das fertige Granulat bei Einwirkung

von Feuchtigkeit durch die Bildung von CO_2 aufschäumt. Durch das Aufschäumen wird die Granulatmasse aufgelockert und der Zutritt von Flüssigkeit in das Innere der Granulatkörnchen erleichtert. Es bildet sich dann sehr schnell ein stabiler Fibrinschaum aus, der die blutende Wunde abdeckt und die Blutung schnell zum Stillstand bringt. Dabei kann die Schaumbildung direkt auf der Wunde stattfinden, wobei die zur Schaumbildung erforderliche Feuchtigkeit durch das Wundsekret zur Verfügung gestellt wird. Die Schaumbildung kann aber auch zum Beispiel in einer Schale oder auf einem Teller durch Zugabe von Feuchtigkeit erfolgen und der fertig ausgebildete Schaum dann auf die blutende Wunde gelegt werden. Aufgrund seiner großen Flexibilität kann der so gebildete Schaum nicht nur zur äußerlichen Abdeckung von Wunden, sondern auch bei Blutungen von Operationswunden eingesetzt werden, wobei der Schaum in die blutende Operationswunde hineingestopft wird und sich dann auf das blutende Gewebe legt und damit eine schnelle Stillung der Blutung bewirkt.

Das erfindungsgemäße Brausegranulat oder Brausepulver kann in seinem therapeutischen Wert noch weiter verbessert werden, wenn ihm die Wundheilung fördernde biologische, pflanzliche oder synthetische Wirkstoffe wie Immunglobuline, Chemotherapeutika oder Antibiotika zugesetzt werden. Diese Substanzen werden bei der Herstellung des Granulats oder des Brausepulvers auf das rieselfähige, trockene Fibrinklebergergranulat aufgesprüht oder mit ihm vermischt. Hieraus kann dann auch eine Brausetablette hergestellt werden, die in einer genau dosierten und leicht handhabbaren Form alle zur Herstellung eines zur Blutstillung geeigneten Schaumes enthält.

Im allgemeinen ist es ausreichend, das erfindungsgemäße Brausegranulat oder Brausepulver in einer Menge anzuwenden, die je nach der Größe der blutenden Wunde Fibrinogen in einer Menge von 0,1 bis 2,5 g und Thrombin in einer Menge von weniger als 10 I.E. enthält. Wird eine Brausetablette eingesetzt, können in

M 03 11 99

- 6 -

diese auch Bruchrillen eingeprägt sein, die es ermöglichen, zur Blutstillung kleinerer Wunden einen Teil der Tablette abzubrechen, wenn die mit dem Tablettenteil erzeugte Schaummenge zur Stillung der Blutung bereits ausreicht. Bei der vorgenannten pastösen Zubereitung werden dann soviel Einmal-Tuben eingesetzt wie erforderlich.

CENTEON PHARMA GMBH
ANR 8177007

1999/Z008 – Ma 1210 – C 39
Dr. Lp / vm

Patentansprüche:

1. Brausegranulat oder Brausepulver zur Erzeugung eines zur Blutstillung geeigneten Schaumes, **dadurch gekennzeichnet**, dass es neben den zur CO₂-Bildung erforderlichen Substanzen ein trockenes Granulatgemisch oder ein Mischgranulat enthaltend Fibrinogen, Faktor XIII, Thrombin und ein lösliches Kalziumsalz enthält.
2. Brausegranulat oder Brausepulver nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass es zur CO₂-Bildung eine Mischung aus einem Karbonat und einer physiologisch verträglichen, organischen Säure enthält.
3. Brausegranulat nach den Ansprüchen 1 und 2, **dadurch gekennzeichnet**, dass es als Granulatgemisch ein Gemisch von einerseits Fibrinogen und Faktor XIII enthaltenden und andererseits Thrombin und ein lösliches Kalziumsalz enthaltenden Granulatkörnern umfasst.
4. Brausegranulat nach den Ansprüchen 1 und 2, **dadurch gekennzeichnet**, dass es als Mischgranulat Fibrinogen, Faktor XIII, Thrombin und ein lösliches Kalziumsalz enthaltende Granulatkörner umfasst.
5. Brausegranulat oder Brausepulver nach den Ansprüchen 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, dass es Fibrinogen in einer Menge von 0,1 bis 2,5 g und Thrombin in einer Menge von weniger als 10 I.E. enthält.

6. Brausegranulat oder Brausepulver nach den Ansprüchen 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, dass es zusätzlich die Wundheilung fördernde biologische, pflanzliche oder synthetische Wirkstoffe wie Immunglobuline, Chemotherapeutika oder Antibiotika enthält.
7. Verwendung eines Brausegranulats oder eines Brausepulvers der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung einer Brausetablette durch Verpressen.
8. Verwendung eines Brausegranulats oder eines Brausepulvers der Ansprüche 1 bis 6 zur Hämostase innerer und äußerer Wunden.

CENTEON PHARMA GMBH
ANR 8177007

M 0011.09
1999/2008 – Ma 1210 – C*39
Dr. Lp / vm

Zusammenfassung:

Brausegranulat oder Brausepulver zur Erzeugung eines zur Blutstillung geeigneten Schaumes

Es werden eine Brausegranulat und ein Brausepulver zur Erzeugung eines zur Blutstillung geeigneten Schaumes beschrieben, die neben den zur CO₂-Bildung erforderlichen Substanzen ein trockenes Granulatgemisch oder ein Mischgranulat enthaltend Fibrinogen, Faktor XIII, Thrombin und ein lösliches Kalziumsalz enthalten.